

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日

2001年10月25日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 01/78681 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/00, (74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03228

(22) 国際出願日: 2001年4月16日 (16.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 60/197,574 2000年4月17日 (17.04.2000) US

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 澤田豊博 (SAWADA, Toyohiro) [JP/JP], 迫 和博 (SAKO, Kazuhiro) [JP/JP], 吉岡竜伸 (YOSHIOKA, Tatsunobu) [JP/JP], 渡辺俊典 (WATANABE, Shunsuke) [JP/JP]; 〒425-0072 静岡県焼津市大住180 山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。



(54) Title: DRUG DELIVERY SYSTEM FOR AVOIDING PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN DRUGS AND METHOD THEREOF

(54) 発明の名称: 薬物動態学的な薬物相互作用を回避する薬物送達システム及びその方法

A1 (57) Abstract: A system for avoiding an unfavorable pharmacokinetic interaction between a drug and another concomitant drug which comprises controlling the release time and/or release site of the drug and/or the concomitant drug in the body.

(57) 要約:

1の薬物及び/又は併用薬の体内における放出時期及び/又は放出部位を制御することからなる、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用の回避システム。

WO 01/78681 A1

## 明細書

## 薬物動態学的な薬物相互作用を回避する薬物送達システム及びその方法

## 技術分野

本発明は、ヒトの体内における 1 の薬物と併用薬の間（又は薬物と食物の間）の好ましくない薬物動態学的な（薬物）相互作用の、新規な回避手段に関するものであり、回避手段として薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを利用するものである。

## 背景技術

今日、医療の多様化、高齢化に伴う患者相の変化に伴い、薬物が単独で使用されることの方が希となり、多くの場合は複数の薬物が同時投与又は時間をずらして投与されている。その際、併用して投与される薬物間に相互作用が生じる場合がある。係る薬物相互作用は、薬物の作用部位での感受性などに変化を与える薬力学的な（Pharmacodynamic）薬物相互作用と、薬物の体内動態に変化を与える薬物動態学的な（Pharmacokinetic）薬物相互作用に分類される。前者に関しては、臨床医が薬物の作用機序を知りていれば併用時における相互作用については予測可能であるし、またそれを用いて併用療法として実績を上げているのが実状である。しかし、後者に関しては、臨床医が薬物の体内動態までは知っていないことが多く、たとえ知っていたとしても薬物の組合せによって、予期しない結果が起こることがある（『臨床薬物動態学・改訂第2版』第VII章薬物相互作用 107 頁、加藤隆一著、南江堂発行）。

薬物動態学的な薬物相互作用は、ほとんどの場合、薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用している薬物が併用された際に、薬物同士がひとつの経路（酵素、輸送体など）を争うことにより生じる。

このような薬物動態学的な薬物相互作用は、相加作用、相乗作用を意図して使用される場合を除き、好ましくないものであり、厚生省が提供する「医薬品安全

性情報」や医薬品添付文書の併用注意の欄における注意の喚起によって、専ら医師、薬剤師の処方作成において相互作用のある薬物同士の併用を避ける対処方法が採られてきた。

また、「薬剤予測学入門」（澤田康文著・薬業時報社発行）には、併用する薬物の患者への投与時間をずらす投与設計により、相互作用の回避が可能である旨が提案されている。しかし、ここで例示された金属カチオン含有制酸薬（マグネシウム、アルミニウム等）とニューキノロン剤（ノルフロキサン等）の併用では厳密に投与時間を指定して1日6～7回も投与する設計であり、患者のコンプライアンスを鑑みて現実的に利用可能ではない。

従って、従来は、薬理学的見地からは併用すれば優れた治療効果を発揮する薬物同士であっても、薬物相互作用のために併用が回避されて、充分な治療効果が発揮できなかつた。

また、食物の中にも薬物との間に薬物動態学的な相互作用を引き起こすものがある為、薬剤師が服用時の注意事項を説明する服薬指導を行つてゐるが、患者のコンプライアンス低下の一因となつてゐた。

### 発明の開示

発明者は、好ましくない薬物相互作用、特に薬物動態学的な薬物相互作用の回避のために、薬物送達システムを利用することを着想し、その具体化に成功した。薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用している複数の薬物が併用された際に、薬物同士がひとつの経路（酵素、輸送体など）を争うことにより生じる薬物相互作用は、薬物送達システムにより薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することにより、問題となる経路における薬物相互作用を回避できることを見出した。尚、複数の薬物間における薬物相互作用のみならず、薬物と食物の間における相互作用も、同様に回避することができる。

従来、薬物送達システムの技術分野において、係る技術の目的・用途として薬物相互作用の回避が具体的に論じられたことはない。

即ち、本発明は、1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又

は放出部位を制御することからなる、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用の回避システムに関する。特に、本発明は、1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用の回避システムに関する。本発明において好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物とその薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝を受ける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用の回避システムである。更に好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御することからなる薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用の回避システムである。

また、本発明は、1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避するための使用に関する。特に、本発明は、1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避するための使用に関する。本発明において好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物とその薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝を受ける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避するための使用である。更に好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムの、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される

併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避するための使用である。

また、本発明は、1の薬物及び／または併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避する方法に関する。特に、本発明は、1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避する方法に関する。本発明において好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物とその薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝をうける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避する方法である。更に好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムを用いることにより、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避する方法である。

更に本発明は、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用回避用の医薬製剤であって、1の薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤に関する。特に、本発明は、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用回避用の医薬製剤であって、1の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤に関する。本発明において好ましくは、ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用回避用の医薬製剤であって、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤である。更に好ましくは、ヒトの体内において併用薬のCYP3A4による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の血中濃度へ

の好ましくない影響回避用の医薬製剤であって、1の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤である。

また、本発明は、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用を回避する為の、1の薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用に関する。換言すれば、本発明は、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避する為の、1の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用に関する。本発明において好ましくは、ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用を回避する為の、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用である。更に好ましくは、ヒトの体内において併用薬のCYP3A4による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響を回避する為の、1の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤の使用である。

また、本発明は、1の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用を回避する方法に関する。特に、本発明は、1の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬との間の好ましくない薬物相互作用を回避する方法に関する。本発明において好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用を回避する方法である。更に好ましくは、1の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内において併用薬のCYP3A4による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響を回避する方

法である。

また、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な相互作用の回避システムに関する。特に、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用の回避システムに関する。本発明において好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される薬物と食物の間、又は薬物とその薬物が代謝をうける薬物代謝酵素の分子種を阻害する食物の間の、好ましくない相互作用の回避システムである。更に好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御することからなる、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される薬物と食物の間、又はCYP3A4により代謝される薬物とCYP3A4を阻害する食物の間の、好ましくない相互作用の回避システムである。

また、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な相互作用を回避するための使用に関する。特に、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用を回避するための使用に関する。本発明において好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される薬物と食物の間、又は薬物とその薬物が代謝をうける薬物代謝酵素の分子種を阻害する食物の間の、好ましくない相互作用を回避するための使用である。更に好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムの、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される薬物と食物の間、又はCYP3A4により代謝される薬物とCYP3A4を阻害する食物の間の、好ましくない相互作用を回避するための使用である。

また、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避する方法に関する。特に、本発明は、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用を回避する方法に関する。本発明において好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される薬物と食物の間、又は薬物とその薬物が代謝をうける薬物代謝酵素の分子種を阻害する食物の間の、好ましくない相互作用を回避する方法である。更に好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムを用いることにより、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される薬物と食物の間、又はCYP3A4により代謝される薬物とCYP3A4を阻害する食物の間の、好ましくない薬物相互作用を回避する方法である。

更に本発明は、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的な相互作用回避用の医薬製剤であって、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤に関する。特に、本発明は、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用回避用の医薬製剤であって、薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤に関する。本発明において好ましくは、ヒトの体内において薬物の薬物代謝酵素による代謝を阻害する食物による、薬物の体内動態への好ましくない相互作用回避用の医薬製剤であって、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤である。更に好ましくは、ヒトの体内において薬物のCYP3A4による代謝を阻害する食物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響回避用の経口医薬製剤であって、薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤である。

また、本発明は、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的な相互作用を回

避する為の、薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用に関する。換言すれば、本発明は、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用を回避する為の、薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用に関する。本発明において好ましくは、ヒトの体内において薬物の薬物代謝酵素による代謝を阻害する食物による、薬物の体内動態への好ましくない相互作用を回避する為の、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用である。更に好ましくは、ヒトの体内において薬物のCYP3A4による代謝を阻害する食物による、薬物の血中濃度への好ましくない影を回避する為の、薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤の使用である。

また、本発明は、薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的な相互作用を回避する方法に関する。特に、本発明は、薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内における吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する薬物と食物の間の好ましくない相互作用を回避する方法に関する。本発明において好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内において薬物の薬物代謝酵素による代謝を阻害する食物による、薬物の体内動態への好ましくない相互作用を回避する方法である。更に好ましくは、薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御しうる医薬製剤患者に投与することからなる、ヒトの体内において薬物のCYP3A4による代謝を阻害する食物による、薬物の血中濃度への好ましくない影響を回避する方法である。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において、薬物相互作用とは、薬物動態学的な(Pharmacokinetic)薬物相互作用を意味し、即ち、薬物の(a)吸収、(b)分布、(c)代謝及び(d)

排泄の内、少なくとも1つに関して同じ経路を利用する複数の薬物間の薬物相互作用を意味し、具体的には以下の相互作用が挙げられる。

(a) 薬物の代謝に関する相互作用

薬物は肝臓等において薬物代謝酵素の作用を受けて、不活性化され、又、腎臓より排泄されやすい水溶性の代謝産物へと変換される。薬物代謝酵素のなかで最も重要といえるものがチトクロームP 450 (CYP) である。薬物動態学的な薬物相互作用の約70%が薬物の代謝をめぐるものであり、そのうち95%以上がCYPを介した相互作用であると云われている。CYPには多数の分子種が存在するが、中でも薬物の代謝に重要な役割を果たしているのが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4である。薬物はその化学構造によって代謝を受けるCYPの分子種が決まっている。また、化学構造の部位ごとに代謝を受けるCYPの分子種が異なり、複数の分子種のCYPにより代謝される薬物も存在する。

同じ分子種のCYPにより代謝される複数の薬物が、それらの代謝酵素上で競合した場合には、その程度は薬物の有するCYPへの親和性により異なるものの、何らかの代謝阻害を受けることが考えられる。その結果、血中濃度上昇や、血中半減期延長等の薬物相互作用が現れる。また、自らは代謝を受けないが特定の分子種のCYPに対して阻害作用を有する薬物も存在する。

CYP1A2により代謝される薬物及びCYP1A2を阻害する薬物としては、テオフィリン、カフェイン、フェナセチン、クロミプラミン、イミプラミン、フルボキサミン、ゾルピデム、クロザピン、プロプラノロール、プロパフェノン、クロルゾキサゾン、タクリン、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、ベラバミル等が挙げられる。

CYP2C9により代謝される薬物及びCYP2C9を阻害する薬物としては、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、フルルビプロフェン、インドメタシン、フェニトイン、カルバマゼピン、トルブタミド、グリベンクラミド、グリビジド、グリメピリド、ワルファリン、ロサルタン、トルセミド、ドロナビノール、テノキシカム、メフェナム酸、スルファフェナゾール等

が挙げられる。

CYP2C19により代謝される薬物及びCYP2C19を阻害する薬物としては、メフェニトイント、ジアゼパム、フェニトイント、フェノバルビタール、ヘキソバルビタール、メホバルビタール、オメプラゾール、ランソプラゾール、プログアニル、アミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、シタロプラム、プロプラノロール、チオリダジン、カリソプロドール、ワルファリン、ニルバノール等が挙げられる。

CYP2D6により代謝される薬物及びCYP2D6を阻害する薬物としては、プロパフェノン、フレカイニド、メキシレチン、エンカイニド、スバルテイン、N-プロピルアジマリン、アジマリン、メトプロロール、チモロール、ビンドロール、プロプロラノロール、ブフラロール、ペルブトロール、ポピンドロール、アルプレノロール、カルベジロール、デブリソキン、インドラミン、グアノキサン、ウラビジル、ニセルゴリン、リスペリドン、チオリダジン、ペルフェナジン、クロザピン、トリフルペリオール、フルフェナジン、クロルプロマジン、ハロペドール、クロミプラミン、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン、トリミプラミン、デシプラミン、ゾルピデム、プロファロミン、アミフラミン、パロキセチン、フルオキセチン、マプロチリン、バンラファキシン、フルボキサン、トラゾドン、トモキセチン、ジヒドロコデイン、オキシコデイン、コデイン、トラマドール、デキストロメトルファン、フェンホルミン、ペルヘキシリント、クロミオプラン、キニジン、シメチジン、オンダンセトロン等が挙げられる。

CYP3A4により代謝される薬物及びCYP3A4を阻害する薬物としては、アンフェンタニル、フェンタニル、スルフェンタニル、コカイン、ジヒドロコデイン、オキシコデイン、トラマドール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、トロレアンドマイシン、アジスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ダブソン、ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム、ゾルピデム、フェロジピン、ニフェジピン、ニトレングピン、アムロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニルジピン、ペプリジル、ジルチアゼム、ペラパミル、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、シクロ

スポリン、タクロリムス、ラパマイシン、アミオダロン、ジソピラミド、リドカイン、プロパフェノン、キニジン、イミプラミン、アミトリピチリン、クロミプラミン、ナファゾドン、セルトラリン、トラゾドン、ハロペリドール、ピモジド、カルバマゼピン、エトスクシミド、トリメタジオン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、エトポシド、イホスファミド、パクリタキセル、タモキシフェン、タキソール、ビンプラスチン、ビンクリスチン、インジナビル、リトナビル、サキナビル、テストステロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プログアニル、ワルファリン、フィナステリド、フルタミド、オンドンセトロン、ザトセトロン、シサブリド、コルチゾール、ゾニサミド、デスマチルジアゼパム、コニバプタン等が挙げられる(総合臨床, 48(6), 1427-1431, 1999/精神科治療学, 14(9), 951-960, 1999)。

例えば、CYP3A4により代謝される薬物が併用により代謝阻害をうける例として、エリスロマイシンによりミダゾラムやテルフェナジン、シクロスponrin等が、ケトコナゾールによりメチルプレドニゾロンが、イトラコナゾールによりロバスタチンが各々代謝阻害を受けて血中濃度が上昇する。

また、薬物と同じ分子種のCYPにより代謝される食物が、それらの代謝酵素上で競合した場合にも、薬物が何らかの代謝阻害を受ける場合がある。また、特定の分子種のCYPを阻害する食物も存在する。例えば、グレープフルーツジュースに含まれるある種の成分はCYP3A4を阻害する為、CYP3A4で代謝されるシクロスponrinやタクロリムス、ミダゾラム、トリアゾラム、テルフェナジン等をグレープフルーツジュースと共に服用した場合に、薬物の血中濃度上昇の相互作用が現れる。

一方、薬物代謝酵素を誘導する薬物があることも知られている。例えば、リファンピシンはCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19を誘導し、ニフェジピン、ワルファリン、ジアゼパム、シクロスponrin、ジソピラミド、トルブタミド、エチニルエストラジオール等の代謝が促進し、血中濃度の低下をもたらす。

#### (b) 薬物の吸収に関する相互作用

薬物の吸収経路としては、皮膚・口腔粘膜などもあるが、吸収経路の大部分は

消化管からのものである。

併用する他の薬物の影響による胃内 pH の変動によって、薬物の溶解性が変動して消化管からの吸収が抑制或いは促進されることがある。例えば、シメチジンとケトコナゾールの併用において、シメチジンの投与により胃内 pH が 3~5 に上昇した結果、ケトコナゾールの溶解性が減少して消化管からの吸収が抑制されて、血中濃度低下が起こる。

薬物が併用する薬物と小腸上皮細胞上の同じ輸送担体（キャリアー）を介して能動的に吸収される場合、薬物により併用薬の吸収が抑制されることがある。例えば、ベータラクタム系抗生物質のセファドロキシルは、セファレキシンと併用するとセファドロキシルの血漿中濃度が約半分に低下することが報告されている。この血中濃度の低下は、両薬物による輸送担体の競合阻害によるものと考えられる。

#### (c) 薬物の分布に関する相互作用

消化管から吸収された、或いは投与部位から血中に移行した薬物は、一定の割合で血球に分配されるか、または血漿中の蛋白質と結合する。各組織に分布して薬理作用を発揮するのは、遊離型の薬物であるので、蛋白質と結合している薬物をその結合から追い出し遊離薬物濃度が上昇するような相互作用が生じた場合には、その薬理効果が増強されることがある。例えば、ワルファリン、トルブタミド等はアスピリン等との併用により、蛋白結合部位からの追い出しを受けて遊離型薬物濃度が上昇する。

また、小腸粘膜細胞、腎尿細管内皮細胞、脳毛細血管内皮細胞には P 糖蛋白が存在し、多くの薬物の細胞外へのくみ出し機能を果たしている。P 糖蛋白を阻害する薬物と、P 糖蛋白を介してくみ出される薬物とを併用する際には、薬物のくみ出しが阻害されて、結果的に薬物の腸内への分泌、脳内からのくみ出し、尿中への排泄が阻害される場合がある。P 糖蛋白を介してくみ出される薬物としては、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド、タキソール、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン、ニカルジピン、シクロスボリン、タクロリムス、アセブト

ロール、メトプロロール、ナドロール、チモロール、プロスタグラジン、ローダミン123、ジゴキシン、コルヒチン、ジデオキシフォルスコリン等が挙げられる。P糖蛋白を阻害する薬物としては、エトボシド、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロン、ペラバミル、ジルチアゼム、ニフェジピン、フェロジピン、ニトレンジピン、ニカルジピン、シクロスボリン、タクロリムス、アミオダロン、リドカイン、キニジン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、タモキシフェン、テルフェナジン、クロルプロマジン、セリプロロール、シプロフロキサシン、スピロノラクトンが挙げられる（「臨床薬物動態学・改訂第2版」第Ⅱ章薬の投与部位からの吸収19頁、加藤隆一著、南江堂発行）。

#### （d）薬物の排泄に関する相互作用

体内に入った薬物は腎臓より尿中に排泄され、尿細管で分泌及び再吸収が行われている。尿細管からの分泌には、アニオン輸送体とカチオン輸送体が関与しており、同じ輸送体を用いる薬物同士は、互いに相互作用を引き起こす可能性がある。アニオン輸送体を介する分泌阻害剤としては、プロベネシド、ジオドラスト、アセタゾラミドなどが挙げられ、メトトレキサート等分泌阻害を受けた薬物の血中濃度は上昇する。カチオン輸送体を介する分泌阻害剤としては、キニーネ、メチルニコチンアミド、トラゾリン、テトラエチルアンモニウム等が挙げられる。

一方、尿細管からの再吸収が阻害されると、尿中排泄量が増加し、血中濃度の低下を招く。例えば、炭酸水素ナトリウムとの併用により、クロルプロパミドの尿細管からの再吸収が抑制される。

薬物送達システムとは、一般に、薬物の放出、吸収、分布、代謝、排泄の過程に働きかけ、薬物分子の動きを空間的、時間的に精密に制御する技術、と定義される。従来の薬物送達システムは、薬物を作用発現部位に望ましい濃度-時間パターンのもとに選択的に送り込み、結果として最高の治療効果を得ることを目的として使用してきた。例えば、抗癌剤やステロイドの標的部位への治療効果を高めると共に標的部位以外への副作用を回避するためのターゲッティング技術や、血圧降下剤の1日の投与回数を減らし、又、副作用回避のためのコントロールド

リリース技術が挙げられる。本発明における薬物送達システムの用途は、薬物自身が内包する副作用を軽減することは全く意図せず、当該薬物とその併用薬との間の好ましくない薬物相互作用を回避することを目的とする点で、従来の薬物送達システムの用途とは明確に異なる。

本発明においては、薬物送達システムの中でも特に、薬物の放出制御の技術が利用される。薬物の放出制御は①放出時期の制御と②放出部位の制御に大別されるが、放出時期の制御により結果的に放出部位が限定される場合もあり、又、放出部位の制御により結果的に放出時期が遅延する場合もあり、いずれを主観点として制御するかの相違に過ぎない場合もある。

本発明においては、薬物の放出時期を一定期間遅延制御するか、或いは、薬物を消化管の特定部位に特異的に放出制御することにより、薬物がその併用薬と競合する、吸収、分布、代謝又は排泄の経路への到達時期をずらすことにより、薬物と併用薬との間の薬物相互作用が回避される。従って、本発明の薬物送達システムには、一の薬物のみを放出制御する場合の他、併用する複数の薬物を各々に放出制御する場合も含まれる。

本発明の薬物送達システムの中で、特に有効な、時限放出制御技術と下部消化管放出制御技術について以下に説明する。但し、本発明の薬物送達システムは、上述の薬物相互作用の回避を達成することができるものであれば、特にこれらに限定されない。

#### （1）時限放出制御技術

時限放出制御は、内服後に薬物の放出が開始される迄を一定期間遅延する技術である。消化管内の水分に接した時間の長さにより製剤中の薬物の放出を開始する機構を備えており、更に詳しくは以下のタイプの技術が開発されている（月刊薬事, 41(6), 35-38, 1999／医学のあゆみ, 178(8), 441-444, 1996）。

##### ①不溶性膜破裂タイプ

薬物と膨潤剤を水に不溶性膜で被った製剤で、水分が不溶性膜を透過して内部に達し、内部が膨潤して圧力により表面の不溶性膜を破壊して内部の薬物を外液に曝す。水分が浸透して内部を膨潤させて膜を破壊させるまでの時間が薬物放出

開始時間を規定する。藤沢薬品工業(Pharm Tech Japan, 4, 1415-1422, 1988)のT E S (time-controlled explosion system)や、田辺製薬(Chem. Pharm. Bull., 11, 3036-3041, 1992)の膨潤性崩壊剤からなる核錠を低水分透過性物質で圧縮製錠した遅延放出錠などが挙げられる。

#### ②栓離脱タイプ

不溶性カプセルに薬物を詰めて、親水性高分子からなる栓をしたカプセル剤で、水分が親水性栓を膨潤させて栓がカプセルの口に留まることができず弾けるとカプセル内部の薬物が外液に接して放出される。栓が弾けるまでの時間が遅延時間を規定する。Scherer DDS(Pharm. J., 247, 138, 1991)のPulsincapなどが挙げられる。

#### ③膜透過性増大タイプ

カチオン基を含む樹脂層の内部に薬物と有機酸を含む製剤で、水分が樹脂層を浸透して内部の有機酸を溶かして酸と樹脂のカチオン基が相互作用する結果、樹脂の浸透性が増して薬物が放出される。田辺製薬(膜, 19, 392-399, 1994)の外層にオイドラギットRS、内層に有機酸と薬物を含む顆粒剤などが挙げられる。

#### ④ヒドロゲル層溶解タイプ

薬物を親水性高分子で包んだ製剤で、水分が親水性高分子にしみ込み、次第に高分子ゲルを溶解させて、内部の薬物が外液に接して放出される。ゲル形成、ゲル溶解が遅延時間を規定する。ミラノ大学(Eur. J. Pharm. Biopharm., 40, 246-250, 1994)のヒドロキシプロピルメチルセルロース層被覆 Chronotropic DDS や、熊本大学(Chem. Pharm. Bull., 43, 311-314, 1995)の薬物含有核錠にヒドロキシエチルセルロースを圧縮打錠した錠剤が挙げられる。

更には、この改良として、出願人は、薬物を含有してなる核錠に、易浸食性賦形剤及びハイドロゲル形成性高分子物質を配合し圧縮成形してなる有核錠を開発した。この製剤は、特に薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される複数の薬物間の好ましくない相互作用を回避する為の薬物送達システムとして用いることが可能である。この製剤は、薬物放出を開始前に薬物を完全に溶解、懸濁させる為に、薬物を含有してなる核錠内に易浸食性賦形剤を配合させることが好ましい。

易溶解性賦形剤としては、リンゴ酸、クエン酸、ポリエチレングリコール、白糖等が挙げられる。親水性基剤としては、基剤 1 g が溶解するのに必要な水の量が 4 mL 以下の溶解性を有するものが好ましく、ポリエチレングリコール・ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子、D-ソルビトール・キシリトール等の糖アルコール、白糖・マルトース・ラクチュロース・D-フルクトース・デキストラン・ブドウ糖等の糖類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油・ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール・ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル等の界面活性剤、塩化ナトリウム・塩化マグネシウム等の塩類、クエン酸・酒石酸等の有機酸、グリシン・ $\beta$ -アラニン・塩酸リジン等のアミノ酸類、メグルミン等のアミノ糖類が挙げられる。ハイドロゲル形成性高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等が挙げられ、ゲル化時の粘度が高いもの、或いは粘度平均分子量が大きいものが好ましい。

## (2) 下部消化管放出制御技術

下部消化管放出制御とは、内服後に製剤が回腸及び／又は結腸等下部消化管に達する迄、薬物の放出開始を制御する技術であり、下部消化管内の環境で薬物を放出する機構を備えている。

回腸や結腸は、胃や小腸上部よりも細菌が多いので、薬物を細菌酵素で分解される高分子で被覆することにより、内服後、胃や小腸上部では薬物が放出されず、回腸及び／又は結腸に達してから製剤表面の高分子が分解され溶解して薬物が放出される。オハイオ大学(Science, 233, 1081, 1986)及びユタ大学(Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545, 1992)の Azoaromatic polymer が腸内細菌のアゾ還元酵素によって分解されることを利用するシステムや、ヘブライ大学(特表平 5-50863)及びフライブルグ大学(Pharmaceutical Research, 10(10), S218, 1993)の Polysaccharide が腸内細菌の  $\beta$ -ガラクトシダーゼにより分解されることを用いたシステム、帝国製薬(特開平 4-217924)のキトサンを用いたキトサナーゼにより分解されるシステムが挙げられる。その他、ユタ大学

(Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mat., 17, 130-131, 1990)の大腸内に存在するレクチン様物質を用いたシステムも報告されている。

更には、出願人(国際公開第95/28963号)の、腸内細菌を利用して有機酸を発生させることにより、盲腸付近のpHに影響されずに当該有機酸で溶解する被膜で保護せしめた薬物を結腸部位特異的に放出せしめるシステムが挙げられる。具体的には、有機酸により溶解する高分子物質で被覆された薬物と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類とからなる消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステムである。

本発明の薬物相互作用回避用の医薬製剤は、上述の放出時期及び／又は放出部位の制御技術を用いて、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。本発明の医薬製剤は、経口医薬製剤が好みしい。

更に、本発明の薬物送達システムを利用した薬物相互作用の回避システムについて薬物相互作用の種類に応じて説明する。

#### (a) 薬物の代謝に関する相互作用の回避システム

一般に、同じ分子種の薬物代謝酵素により代謝される複数の薬物が肝臓の代謝酵素上で競合した場合に、代謝酵素への親和性に劣る薬物が代謝阻害を受けて、血中濃度上昇や、血中半減期延長の相互作用が現れる。或いは、ある薬物代謝酵素により代謝される薬物がその代謝酵素を阻害する薬物と肝臓で共存した場合に代謝阻害を受けて、血中濃度上昇や、血中半減期延長の相互作用が現れる。従つて、併用薬が吸収された一定時間後に、薬物が肝臓の薬物代謝酵素に到達するように放出時期を制御することによって、薬物代謝酵素上の併用薬との競合を回避できる。また、薬物を下部消化管特異的に放出制御することによっても、併用薬との肝臓への到達時期をずらし薬物代謝酵素上の競合を回避することができる。

また、CYPによる薬物代謝の過半数を占めるCYP3A4は、十二指腸及び空腸からなる小腸上部にも肝臓分布量の約8割とかなり多く分布しているので、

CYP3A4により代謝される薬物を経口投与した場合には、消化管からの吸収前に小腸上皮でも代謝を受けている。従って、①併用薬との代謝部位（小腸上皮及び肝臓）での共存を避けるべく、時限放出制御技術によって薬物の放出時期を遅らせるか、或いは、②下部消化管特異的な放出制御技術によって、薬物をCYP3A4の分布量の少ない回腸、結腸で放出させることにより、小腸上部のCYP3A4での競合を回避することができる。

例えば、コニバプタンとのCYP3A4上の競合によるミダゾラムの代謝阻害及びそれに伴う血中濃度上昇は、後記の実施例と試験例に示す通り、コニバプタンを消化管内での放出を2時間程度遅らせる時限放出製剤で投与することにより回避できる。

#### （b）薬物の吸収に関する相互作用の回避システム

薬物の吸収をめぐる相互作用は、複合体形成、胃内pHの変動による溶解性や腸管上皮の透過性への影響など、ほとんどが経口投与した場合の消化管内で生ずる。そこで、薬物とその併用薬を消化管内で共存させないことにより、薬物相互作用を回避できる。具体的には、①併用薬の消化管からの吸収が終わった後に薬物が消化管の当該部位に到達する時限放出制御によって、或いは、②併用薬が吸収される消化管の部位を避けた放出部位制御技術によって、薬物相互作用を回避できる。

例えば、セファドロキシルとセファレキシンの輸送担体の競合によるセファドロキシルの血漿中濃度の低下は、セファレキシンの放出を3時間程度遅らせる時限放出製剤で投与することにより回避できる。

#### （c）薬物の分布に関する相互作用の回避システム

薬物の分布を巡る相互作用は、通常、血中の蛋白上で競合により生ずる。薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的な放出制御することにより、併用薬の血中濃度がある程度低下した後に血中に到達させることにより、血中での薬物相互作用を回避できる。

例えば、アスピリンによるアセトヘキサミドと血中蛋白との結合阻害及び血中遊離アセトヘキサミド濃度の上昇及びそれに伴う低血糖症状は、経口投与後、消

化管内での放出を4時間程度遅らせる時限放出製剤でアスピリンを投与することにより、その結果、血中蛋白からのアセトヘキサミドの遊離が抑制されて、回避できる。

(d) 薬物の排泄に関する相互作用の回避システム

薬物の排泄をめぐる相互作用は、多くは、腎尿細管の輸送体上の競合により生ずる。薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的な放出制御することにより、併用薬の腎尿細管からの排泄が大方終了した後に腎臓に到達させることにより、尿細管での相互作用を回避できる。

例えば、シメチジンによるプロカインアミドの腎尿細管分泌の競合阻害によつて生じる腎排泄の低下及びそれに伴う血中濃度の上昇は、プロカインアミドの消化管内での放出を4時間程度遅らせる時限放出製剤で経口投与することにより、その結果、腎尿細管分泌の競合阻害が抑制されて、回避できる。

本発明の薬物相互作用の回避システムは、上述のような1又は複数の薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することを含んでいれば、更なる他の技術を包含していてもよい。

#### 図面の簡単な説明

図1は、コニバプタン時限放出製剤の溶出試験結果を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例と試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例などに限定されるものではない。

以下の実施例と試験例で使用するコニバプタンは、国際公開第95/03305号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手でき、ジルチアゼム、ケトコナゾール、ローダミン123、フロセミド、ミダゾラム及びシンバステチンは市販されている。

#### 実施例1 コニバプタンの時限放出製剤

塩酸コニバプタン 1 重量部、H P M C 2 9 1 0 3 重量部、ポリソルベート 8 0 0. 5 重量部をジクロロメタン・メタノール混液 (8 : 2) 8 5. 5 重量部に溶解した後、噴霧乾燥法により固体分散体を調製した。固体分散体 9 重量部にリンゴ酸 6 重量部を添加し、乳鉢中で混合し、オイルプレス機を用いて打錠圧 5 0 0 k g / 杵で直径 6. 5 mm、一錠あたり 1 5 0 m g の核錠を得た。別に、ポリエチレンオキサイド (Polyox® WSR303) 6 2. 5 m g とマクロゴール 6 0 0 0 1 8 7. 5 m g を乳鉢中で混合し、外層部とし、中心に核錠を配置し、オイルプレスを用いて打錠圧 1 0 0 0 k g / 杵で直径 9. 5 mm、一錠あたり 4 0 0 m g (塩酸コニバプタン 2 0 m g) の本発明の有核錠を製造した。

#### 実施例 2 ジルチアゼムの時限放出製剤

ジルチアゼム(和光純薬工業(株)) 1 0 0 重量部にマクロゴール 6 0 0 0 5 0 重量部を添加し、乳鉢中で混合し、オイルプレス機を用いて打錠圧 5 0 0 k g / 杵で直径 7. 0 mm、一錠あたり 1 5 0 m g の核錠を得た。別に、ポリエチレンオキサイド (Polyox® WSR303) 1 2 5 m g とマクロゴール 6 0 0 0 1 7 5 m g を乳鉢中で混合し、外層部とし、中心に核錠を配置し、オイルプレスを用いて打錠圧 1 0 0 0 k g / 杵で直径 1 0. 0 mm、一錠あたり 4 0 0 m g の本発明の有核錠剤を製造した。

#### 実施例 3 ケトコナゾールの時限放出製剤

ケトコナゾール (Sigma 社) 1 0 0 重量部にリンゴ酸 1 0 0 重量部を添加し、乳鉢中で混合し、オイルプレス機を用いて打錠圧 5 0 0 k g / 杵で直径 8. 0 m m、一錠あたり 2 0 0 m g の核錠を得た。別に、ポリエチレンオキサイド (Polyox® WSR303) 1 5 0 m g とマクロゴール 6 0 0 0 1 8 0 m g を乳鉢中で混合し、外層部とし、中心に核錠を配置し、オイルプレスを用いて打錠圧 1 0 0 0 k g / 杵で直径 1 1. 0 mm、一錠あたり 5 3 0 m g の本発明の有核錠剤を製造した。

#### 実施例 4 コニバプタンの時限放出製剤

塩酸コニバプタン 1 重量部、H P M C 2 9 1 0 3 重量部、ポリソルベート 8 0 0. 5 重量部をジクロロメタン・メタノール混液 (8 : 2) 8 5. 5 重量部に溶解した後、噴霧乾燥法により固体分散体を調製した。固体分散体 9 重量部にリンゴ酸 8 重量部を添加し、乳鉢中で混合し、オイルプレス機を用いて打錠圧 5 0 0 k g / 枠で直径 8 mm、一錠あたり 1 7 0 m g の核錠を得た。別に、ポリエチレンオキサイド (Polyox® WSR303) 1 5 0 m g とマクロゴール 6 0 0 0 1 8 0 m g を乳鉢中で混合し、外層部とし、中心に核錠を配置し、オイルプレスを用いて打錠圧 1 0 0 0 k g / 枠で直径 1 1 mm、一錠あたり 5 0 0 m g (塩酸コニバプタン 2 0 m g) の本発明の有核錠剤を製造した。

#### 実施例 5 ケトコナゾールの時限放出製剤

ケトコナゾール 1 0 0 m g とクエン酸 5 0 m g を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて打錠を行い、直径 7 mm の核錠を調製した。別に、ポリエチレンオキサイド (Polyox® WSR303) 1 5 0 m g とマクロゴール 6 0 0 0 1 0 0 m g を乳鉢中で混合し、外層部とし、中心に核錠を配置し、オイルプレスを用いて打錠圧 1 0 0 0 k g / 枠で直径 1 0 mm、一錠あたり 4 0 0 m g の本発明の有核錠剤を調製した。

ケトコナゾールとファモチジンを経口投与で併用すると、胃内 pH の上昇にともないケトコナゾールの溶解性が低下しその吸収が低下する。上記に得られた錠剤は、このファモチジンとの併用によるケトコナゾールの血中濃度低下を回避するための処方として調製した。この錠剤を経口投与すると、ケトコナゾールを消化管内で一定時間の経過後に小腸下部から結腸部で放出することにより、胃内 pH の変動によるケトコナゾールの溶解性への影響を受けない。

#### 実施例 6 ローダミン 1 2 3 の時限放出製剤

粒径 7 1 0 から 8 4 0  $\mu$ m のノンパレル 5 0 0 g を遠心流動造粒機に入れ転動させ、これに白糖 2 4 0 g を水一エタノール (3 : 1) の混液 7 2 0 g に溶解した溶液を噴霧しながらローダミン 1 2 3 3 0 0 g およびフマル酸 5 0 0 g の混

合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆してローダミン123含有素顆粒を製造する。ついで得られたローダミン123素顆粒200gを流動層コーティング装置に入れ、これにオイドラギットRS30D 168gに、タルク25g、クエン酸トリエチル5gおよび水234gを加えたコーティング液を60度の温風を吹き込みつつ噴霧する。ついで60度で加熱処理することにより放出制御型ローダミン123含有顆粒280gを得た。

得られた製剤は、ローダミン123の消化管内での放出を4時間程度遅らせる為、ローダミン123がP糖蛋白を阻害することにより同時に併用したベラパミルの脳移行性が亢進することを回避するための処方として調製した。

#### 実施例7 フロセミドの結腸放出製剤

フロセミド 40mgにラクチュロース200mgを加えて混合後、オイルプレスにて打錠圧250kg／杵にて打錠し、直径7mmの錠剤を得た。本錠剤にオイドラギット<sup>®</sup>E／ヒドロキシプロピルメチルセルロース(4:1)のエタノール／水溶液(64:26(重量部))をコーティングしたところ、20mgの重量増加であった。これにヒドロキシプロピルセルロースの水溶液をコーティングしたところ6.0mgの重量増加であった。この錠剤にオイドラギット<sup>®</sup>L／タルク／クエン酸トリエチル(6:3:1)のエタノール／水溶液(17:1(重量部))をコーティングしたところ、26mgの重量増加であった。

得られた製剤は、フロセミドを結腸特異的に放出させるため、併用薬プロベネシドによるフロセミドの腎尿細管分泌阻害によって生ずる血中フロセミドの消失の延長を回避するための処方として調製した。

#### 試験例1 溶出試験

実施例1の製剤について溶出試験を行った。試験液として日局崩壊試験法第一液500mlを用い、日局溶出試験法第2法(パドル法)により行った(パドル回転: 200 rpm)。各時間毎にサンプリングを行い、サンプリング溶液中のコニバプタンをUV法により測定した。

### (結果)

溶出試験の結果を図1に示す。図から明らかなように、コニバプタンは、実施例1の時限放出製剤から約4時間経過後に、放出を開始することが確認された。

### 試験例2

#### (試料溶液の調製)

(1) ミダゾラム含有経口投与用水溶液：市販のミダゾラム注射液（商品名：ドルミカム® 注）を塩酸水溶液（pH3）で0.2mg/mlの濃度になるよう調製後、HPMC2910をミダゾラムの三倍量添加し、経口投与用液とした。

(2) コニバプタン含有経口投与用水溶液：塩酸コニバプタンを塩酸水溶液（pH3）で0.5mg/mlの濃度になるように溶解し、経口投与用液とした。

#### (実験1)

約20時間絶食した雄ピーグル犬（n=6）に、ミダゾラム含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4mg/匹）した。投与後、経時に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

#### (実験2)

約20時間絶食した雄ピーグル犬（n=6）に、コニバプタン含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（10mg/匹）した。投与30分後に、ミダゾラム経口投与用水溶液（4mg/匹）を経口投与用ゾンデを用いて経口投与した。ミダゾラム投与後、経時に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

#### (実験3)

約20時間絶食した雄ピーグル犬（n=6）に、実施例1のコニバプタンの時限放出製剤を水30mlとともに経口投与（20mg/匹）した。投与30分後に、ミダゾラム含有経口投与用水溶液（4mg/匹）を経口投与用ゾンデを用いて経口投与した。ミダゾラム投与後、経時に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

## (結果)

結果を下表に示す。

表1 ミダゾラムの血漿中濃度のAUC

	AUC (ng·h/ml)
実験1(ミダゾラム単独)	9.0 ± 6.0
実験2( " + コニバプタン水溶液)	21.2 ± 8.5 *
実験3( " + コニバプタン時限放出製剤)	10.9 ± 7.3

\* :  $p < 0.05$  (対実験1)

実験1および実験2の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与前に、コニバプタン含有経口用水溶液を経口投与で併用した場合、ミダゾラム単独経口投与に比し、ミダゾラムの血中濃度は有意に上昇し、また血中濃度時間曲線下面積 (AUC) が2倍以上になる等、有意な変化を示した(表1)。

この原因は、CYP3A4による同一代謝経路をとるコニバプタンが、小腸でのミダゾラムの代謝を阻害し、その結果、ミダゾラムの血中濃度およびAUCの増大をもたらしたものと考えられる。

一方、実験1および実験3の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与前に、実施例1の時限放出製剤を経口投与で併用した場合、ミダゾラムの血中濃度推移およびAUCは、ミダゾラム単独投与とほぼ同じ結果を示した(表1)。この結果から、実施例1の時限放出製剤はミダゾラムが小腸でCYP3A4により代謝された後にコニバプタンを放出するため、コニバプタンが小腸及び肝臓でのCYP3A4によるミダゾラムの代謝を阻害せず、その結果、ミダゾラムの血中濃度およびAUCに影響を及ぼさなかったものと考えられる。また、ミダゾラムが血中から消失した後、コニバプタンの薬理学的に治療または予防に供される量の血中濃度およびAUCが確認された。

## 試験例3

CYP3A4による代謝を阻害するジルチアゼムとCYP3A4により代謝されるミダゾラムを用いて、以下の試験を行った。

(試料溶液の調製)

(1) ミダゾラム含有経口投与用水溶液：市販のミダゾラム注射液（商品名：ドルミカム® 注、Roche 社製造、山之内製薬販売）を塩酸水溶液（pH 3）で0.2 mg/mL の濃度になるよう調製後、HPMC 2910をミダゾラムの三倍量添加し、経口投与用液とした。

(2) ジルチアゼム含有経口投与用水溶液：ジルチアゼムを20 mg/mL の濃度になるように溶解し、経口投与用液とした。

#### (実験 4)

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 3）に、ミダゾラム含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg/匹）した。投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

#### (実験 5)

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 3）に、ジルチアゼム含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（2000 mg/匹）し、同時にミダゾラム経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg/匹）した。ミダゾラム投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

#### (実験 6)

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 3）に、実施例2の製剤を水30 mLとともに経口投与（200 mg/匹）し、同時にミダゾラム含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg/匹）した。ミダゾラム投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC/UV法により測定した。

#### (結果および考察)

結果を下表に示す。

表2 ミダゾラムの血漿中濃度の平均AUC

	AUC (ng · h/ml)
実験4 (ミダゾラム単独投与)	55.0
実験5 (ジルチアゼム含有経口用水溶液を併用)	162.6
実験6 (実施例2の製剤を併用)	48.9

実験4および実験5の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与と同時にジルチアゼム含有経口用水溶液を経口投与で併用した場合、ミダゾラム単独経口投与時に比し、ミダゾラムの血中濃度は有意に上昇し、また血中濃度時間曲線下面積（AUC）が3倍程度になる等、有意な変化を示した（表2）。この原因是、ジルチアゼムがCYP3A4による代謝を阻害した結果、ミダゾラムのAUCの増大をもたらしたものと考えられる。

一方、実験4および実験6の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与と同時に実施例2の製剤を経口投与で併用した場合、ミダゾラムのAUCは、ミダゾラム単独投与とほぼ同じ結果を示した（表2）。よって本発明の製剤は、ミダゾラムが小腸上部でCYP3A4により代謝された後にジルチアゼムを放出するため、ミダゾラムのAUCに影響を及ぼさなかったものと考えられる。

### 試験例5

CYP3A4による代謝を阻害するケトコナゾールとCYP3A4により代謝されるミダゾラムを用いて、以下の試験を行った。

#### （試料溶液の調製）

（1）ミダゾラム含有経口投与用水溶液：市販のミダゾラム注射液（商品名：ドルミカム® 注、Roche社製造、山之内製薬販売）を塩酸水溶液（pH3）で0.2mg/mLの濃度になるよう調製後、HPMC2910をミダゾラムの三倍量添加し、経口投与用液とした。

（2）ケトコナゾール含有経口投与用水溶液：ケトコナゾールを5mg/mLの濃度になるように溶解し、経口投与用液とした。

#### （実験7）

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n=2）に、ミダゾラム含有経口投与用水

溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg／匹）した。投与後、経時に前肢静脈から採血を行い血漿中ミダゾラム濃度をHPLC／UV法により測定した。

（実験 8）

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 2）に、ケトコナゾール含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（100 mg／匹）し同時にミダゾラム経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg／匹）した。ミダゾラム投与後、経時に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC／UV法により測定した。

（実験 9）

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 2）に、実施例3の製剤を水30 mLとともに経口投与（200 mg／匹）し同時にミダゾラム含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（4 mg／匹）した。ミダゾラム投与後、経時に前肢静脈から採血を行い、血漿中ミダゾラム濃度をHPLC／UV法により測定した。

（結果および考察）

結果を下表に示す。

表3 ミダゾラムの血漿中濃度の平均AUC

	AUC (ng · h/ml)
実験7（ミダゾラム単独投与）	68.7
実験8（ケトコナゾール含有経口用水溶液を併用）	245.5
実験9（実施例3の製剤を併用）	69.5

実験7および実験8の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与前に、ケトコナゾール含有経口用水溶液を経口投与で併用した場合、ミダゾラム単独経口投与に比し、ミダゾラムの血中濃度は有意に上昇し、また血中濃度時間曲線下面積（AUC）が4倍程度になる等、有意な変化を示した（表3）。この原因は、ケトコナゾールがCYP3A4による代謝を阻害した結果、ミダゾラムのAUCの増大をもたらしたものと考えられる。

一方、実験7および実験9の結果から明らかなように、ミダゾラムの経口投与

と同時に実施例 3 の製剤を経口投与で併用した場合、ミダゾラムのAUCは、ミダゾラム単独投与とほぼ同じ結果を示した（表 3）。よって本発明の製剤は、ミダゾラムが小腸上部でCYP3A4により代謝された後にケトコナゾールを放出するため、ミダゾラムのAUCに影響を及ぼさなかったものと考えられる。

#### 試験例 6

CYP3A4による代謝を阻害するコニバプタンとCYP3A4により代謝されるシンバスタチンを用いて、以下の試験を行った。

##### （試料溶液の調製）

（1）コニバプタン含有経口投与用水溶液：PEG200、5mMリン酸と塩酸コニバプタンを1:1:8の比率で混合し、1.67mg/mLの濃度になるように調製し経口投与用液とした。

（2）シンバスタチン経口投与製剤：市販のリポバス錠（萬有製薬）を用いた。

##### （実験 10）

試験1日目に約20時間絶食した雄カニクイザル（n=6）に、シンバスタチン錠を経口投与（25mg/匹）した。投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い血漿中シンバスタチン濃度をLC/MS/MS法により測定した。試験2日目より試験6日目まで、毎朝約20時間絶食した雄カニクイザル（n=6）にコニバプタン含有経口投与用水溶液を経口投与用ゾンデを用いて経口投与（5mg/kg）した。試験6日目に、化合物1含有経口投与用水溶液の経口投与と同時にシンバスタチン錠を経口投与（25mg/匹）した。投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い血漿中シンバスタチン濃度をLC/MS/MS法により測定した。

##### （実験 11）

試験1日目に約20時間絶食した雄カニクイザル（n=6）に、シンバスタチン錠を経口投与（25mg/匹）した。投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い血漿中シンバスタチン濃度をLC/MS/MS法により測定した。試験2日目より試験6日目まで、毎朝約20時間絶食した雄カニクイザル（n=6）に実施

例4の製剤を経口投与(20mg/匹)した。試験6日目に、実施例4の製剤の経口投与と同時にシンバスタチン錠を経口投与(25mg/匹)した。投与後、経時的に前肢静脈から採血を行い血漿中シンバスタチン濃度をLC/MS/MS法により測定した。

(結果および考察)

結果を下表に示す。

表4 シンバスタチンの血漿中濃度の平均AUC

実験	AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/ml)	AUC比 試験6日目／1日目
	平均	平均(範囲)
10 シンバスタチン単独投与(試験1日目)	62.7	×24.1
コニバプタン水溶液併用投与(試験6日目)	806.5	(54.1-5.8)
11 シンバスタチン単独投与(試験1日目)	65.2	×4.1
実施例4の製剤併用投与(試験6日目)	324.3	(7.4-0.2)

実験10および実験11の結果から明らかなように、シンバスタチンの経口投与と同時にコニバプタン含有経口用水溶液連投後に経口投与で併用した場合、シンバスタチン単独経口投与時に比し、シンバスタチンの血中濃度は有意に上昇し、また血中濃度時間曲線下面積(AUC)が24倍以上になる等、有意な変化を示した(表4)。この原因は、コニバプタンがCYP3A4による代謝を阻害した結果、シンバスタチンのAUCの増大をもたらしたものと考えられる。

一方、実験10および実験11の結果から明らかなように、実施例4の製剤を連投後、シンバスタチン錠と同時に経口投与で併用した場合、シンバスタチンのAUCは、シンバスタチン単独投与時に比し4倍程度高く、コニバプタン経口用水溶液と併用時に比し著しく低い結果を示した(表4)。よって本発明の製剤は、シンバスタチンが小腸上部でCYP3A4により代謝された後にコニバプタンを放出するため、シンバスタチンのAUCの上昇を抑制できたものと考えられる。

以上から、本発明の時限放出制御の薬物送達システムによって、1の薬物と併用薬が薬物代謝酵素CYP3A4により代謝を受ける場合の1の薬物による併用薬の血中濃度への好ましくない影響を回避できることが確認された。

## 産業上の利用可能性

本発明の薬物相互作用回避システムによって、複数の薬物の併用によって生ずる、好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用を回避することができる。従って、従来併用が困難であった薬物の組合せによる新規な治療が可能となる。更に、優れた薬理効果を有し、副作用の問題もないにも関わらず、他の薬物と併用した場合の薬物相互作用の為に従来、開発困難であった薬物の医薬品としての開発を可能とし、新たな医薬品を提供できる。

また、本発明の薬物相互作用回避システムによって、薬物を特定の食物と共に服用した場合に生ずる、好ましくない薬物動態学的な相互作用を回避することができる。従って、薬剤師が患者に対して説明する服用時の注意事項が減ることにより、患者のコンプライアンスが向上する。

## 請求の範囲

1. 1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用の回避システム。
2. 1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用の回避システム。
3. 1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物とその薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝を受ける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用の回避システム。
4. 1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御することからなる薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用の回避システム。
5. 1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避するための使用。
6. 1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避するための使用。
7. 1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムの、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物とその薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝を受ける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避するための

使用。

8. 1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムの、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避するための使用。
9. 1の薬物及び／または併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避する方法。
10. 1の薬物及び／又は併用薬の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避する方法。
11. 1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、ヒトの薬物代謝酵素の同じ分子種により代謝される1の薬物と併用薬の間、又は1の薬物と当該薬物が阻害する薬物代謝酵素の分子種によって代謝をうける併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避する方法。
12. 1の薬物を時限放出制御、或いは下部消化管特異的に放出制御する薬物送達システムを用いることにより、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される1の薬物と併用薬の間、又はCYP3A4を阻害する1の薬物とCYP3A4により代謝される併用薬の間の、好ましくない薬物相互作用を回避する方法。
13. 1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用回避用の医薬製剤であって、1の薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤。
14. ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用回避用の医薬製

剤であって、1の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤。

15. ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用回避用の医薬製剤であって、1の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤。

16. ヒトの体内において併用薬のCYP3A4による代謝を阻害する1の薬物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響回避用の医薬製剤であって、1の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤。

17. 1の薬物及び併用薬が、アンフェンタニル、フェンタニル、スルフェンタニル、コカイン、ジヒドロコデイン、オキシコデイン、トラマドール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、トロレアンドマイシン、アジスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ダブソン、ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム、ゾルピデム、フェロジピン、ニフェジピン、ニトレングジピン、アムロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニルジピン、ベブリジル、ジルチアゼム、ベラパミル、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、シクロスボリン、タクロリムス、ラバマイシン、アミオダロン、ジソピラミド、リドカイン、プロパフェノン、キニジン、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、ナファゾドン、セルトラリン、トラゾドン、ハロペリドール、ピモジド、カルバマゼピン、エトスクシミド、トリメタジオン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、エトポシド、イホスファミド、パクリタキセル、タモキシフェン、タキソール、ビンプラスチン、ビンクリスチン、インジナビル、リトナビル、サキナビル、テストステロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プログアニル、ワルファリン、フィナステリド、フルタミド、オンダンセトロン、ザトセトロン、シサブリド、コルチゾール、ゾニサミド、デスマチルジアゼパム及びコ

ニバプタンから選択される組合せである請求項 1 6 記載の医薬製剤。

- 1 8. 1 の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用を回避する為の、1 の薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用。
- 1 9. ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1 の薬物と併用薬の間の好ましくない薬物相互作用を回避する為の、1 の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用。
- 2 0. ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1 の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用を回避する為の、1 の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御することからなる医薬製剤の使用。
- 2 1. ヒトの体内において併用薬の C Y P 3 A 4 による代謝を阻害する1 の薬物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響を回避する為の、1 の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御することからなる医薬製剤の使用。
- 2 2. 1 の薬物及び併用薬が、アンフェンタニル、フェンタニル、スルフェンタニル、コカイン、ジヒドロコデイン、オキシコデイン、トラマドール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、トロレアンドマイシン、アジスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ダブソン、ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム、ゾルピデム、フェロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニルジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、ベラパミル、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、シクロスボリン、タクロリムス、ラバマイシン、アミオダロン、ジソピラミド、リドカイン、プロパフェノン、キニジン、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、ナファゾドン、セルトラリン、トラゾドン、ハロペリドール、ピモジド、カルバマゼピン、エトスクシミド、トリメタジオン、シンバスタチン、ロバ

スタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、エトポシド、イホスファミド、パクリタキセル、タモキシフェン、タキソール、ピンプラスチン、ピンクリスチン、インジナビル、リトナビル、サキナビル、テストステロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プログアニル、ワルファリン、フィナステリド、フルタミド、オンダンセトロン、ザトセトロン、シサプリド、コルチゾール、ゾニサミド、デスマチルジアゼパム及びコニバ普タンから選択される組合せである請求項 2 1 記載の使用。

2 3. 1 の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、1 の薬物と併用薬との間の好ましくない薬物動態学的な薬物相互作用を回避する方法。

2 4. 1 の薬物の放出時期及び／又は放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内における薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に関して同じ経路を利用する1 の薬物と併用薬との間の好ましくない薬物相互作用を回避する方法。

2 5. 1 の薬物を時限放出制御、或いは、消化管の放出部位を制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内において併用薬の薬物代謝酵素による代謝を阻害する1 の薬物による、併用薬の体内動態への好ましくない薬物相互作用を回避する方法。

2 6. 1 の薬物を時限放出制御、或いは、下部消化管特異的に放出制御しうる医薬製剤を患者に投与することからなる、ヒトの体内において併用薬の CYP 3A4 による代謝を阻害する1 の薬物による、併用薬の血中濃度への好ましくない影響を回避する方法。

2 7. 1 の薬物及び併用薬が、アンフェンタニル、フェンタニル、スルフェンタニル、コカイン、ジヒドロコデイン、オキシコデイン、トラマドール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、トロレアンドマイシン、アジスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ダブソン、ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム、ゾルピデム、フェロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニ

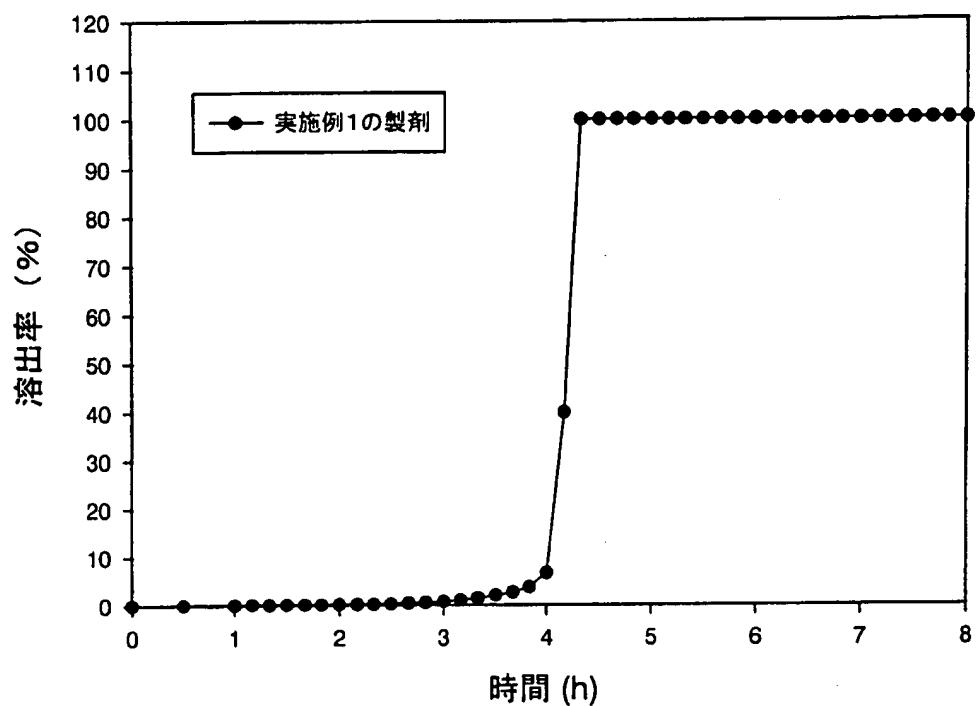
モジピン、ニソルジピン、ニルジピン、ベブリジル、ジルチアゼム、ベラパミル、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、シクロスボリン、タクロリムス、ラバマイシン、アミオダロン、ジソビラミド、リドカイン、プロパフェノン、キニジン、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、ナファゾドン、セルトラリン、トラゾドン、ハロペリドール、ピモジド、カルバマゼピン、エトスクシミド、トリメタジオン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、エトポシド、イホスファミド、パクリタキセル、タモキシフェン、タキソール、ビンプラスチン、ビンクリスチン、インジナビル、リトナビル、サキナビル、テストステロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プログアニル、ワルファリン、フィナステリド、フルタミド、オンダンセトロン、ザトセトロン、シサブリド、コルチゾール、ゾニサミド、デスマチルジアゼバム及びコニバプタンから選択される組合せである請求項 8 記載の方法。

28. 薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御することからなる、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な相互作用の回避システム。

29. 薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムの、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な相互作用を回避するための使用。

30. 薬物の体内における放出時期及び／又は放出部位を制御する薬物送達システムを用いることにより、薬物と食物の間の好ましくない薬物動態学的(Pharmacokinetic)な薬物相互作用を回避する方法。

図 1



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/03228

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.C1<sup>7</sup> A61K9/00, A61K45/06, A61K31/554, A61K31/341,  
A61K31/5517

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1<sup>7</sup> A61K9/00, A61K45/06, A61K31/554, A61K31/341,  
A61K31/5517

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)  
JICST (JOIS)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Yasufumi SAWADA, et al., "Yakuza Yosokugaku Nyuumon;	1-3
Y	Byouin Yakuzaishi to Yosokugaku (3)", Gekkan Yakuji (1991), Vol.33, No.7, pp.84-93	4, 13-17, 28
Y	Koichi KITADA, "Yakubutsu Taisha Kouso (especially, P450) no Sogai ni kansuru Sougo Sayou no Kiso Chishiki" Gekkan Yakuji (1996), Vol.38, No.3, pp.47-59	1-4, 13-17, 28
Y	Emi NAKAJIMA, et al., "Yakubutsu Taisha Kouso no Yuudou ni kansuru Sougo Sayou no Kiso Chishiki", Gekkan Yakuji (1996), Vol.38, No.3, pp.62-68	1-4, 13-17, 28
Y	Ikumi TAMAI, "Yakubutsu Kyuushuu ni kansuru Sougo Sayou no Kiso Chishiki", Gekkan Yakuji (1996), Vol.38, No.3, pp.69-78	1-4, 13-17, 28
Y	EP, 823255, A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 11 February, 1998 (11.02.98), Full text & JP, 8-333259, A Full text & WO, 96/31218, A1 & AU, 9651233, A	1-4, 13-17, 28

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
11 June, 2001 (11.06.01)

Date of mailing of the international search report  
19 June, 2001 (19.06.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/03228

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>&amp; KR, 98703526, A &amp; US, 5985843, A &amp; AU, 200011353, A</p> <p>JP, 60-193917, A (RP Shiila K.K.), 02 October, 1985 (02.10.85), Full text (Family: none)</p>	1-4, 13-17, 28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/03228

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 5-12, 18-27, 29,30  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claims 5 to 12, 18 to 27, 29 and 30 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus correspond to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search. Although the inventions as set forth in claims 1 to 4 and 28 relate to a "system for avoiding", this system for avoiding may be considered as a method for avoiding too. Therefore, it is feared that claims 1 to 4 and 28 might also correspond to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/03228

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K9/00, A61K45/06, A61K31/554, A61K31/341,  
A61K31/5517

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K9/00, A61K45/06, A61K31/554, A61K31/341,  
A61K31/5517

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

JICST (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	澤田康文, 川上純一, 木原英子, 山田安彦, 中村幸一, 伊賀立二 “薬剤予測学入門 病院薬剤師と予測学 (3) ”月刊薬事 (1991) , Vol. 33, No. 7, p. 84-93	1-3
Y	北田光一 “薬物代謝酵素 (特にP450) の阻害に関する相互作用の基礎知識”月刊薬事 (1996) , Vol. 38, No. 3, p. 47-59	1-4, 13-17, 28
Y	中島恵美, 市村藤雄 “薬物代謝酵素の誘導に関する相互作用の基礎知識”月刊薬事 (1996) , Vol. 38, No. 3, p. 62-68	1-4, 13-17, 28

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11.06.01	国際調査報告の発送日 19.06.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 4P 2939 印

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	玉井郁己 “薬物吸収に関する相互作用の基礎知識” 月刊薬事 (1996) , Vol. 38, No. 3, p. 69-78	1-4, 13-17, 28
Y	EP, 823255, A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 11. 2月. 1998 (11. 02. 98), 全文 & JP, 8-333259, A, 全文, & WO, 96/31218, A1 & AU, 9651233, A & KR, 98703526, A & US, 5985843, A & AU, 200011353, A	1-4, 13-17, 28
Y	JP, 60-193917, A (アール・ピー・シーラー株式会社) 2. 10月. 1985 (02. 10. 85), 全文, (ファミリーなし)	1-4, 13-17, 28

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 5-12, 18-27, 29, 30 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 5-12, 18-27, 29, 30 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、国際調査機関が調査することを要しない対象に該当する。尚、請求の範囲 1-4, 28 は「回避システム」の発明であるが、該回避システムは回避方法とも解し得、請求の範囲 1-4, 28 も治療による人体の処置方法に該当する恐れがある。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。